FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy CROFILS

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 Avril 1937, à Neuilly-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1970

EFFETS ET MODE D'ACTION DE LA CHLORMADINONE SUR LA FONCTION OVARIENNE DE LA FEMME

Président : M. LEPAGE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523711_0042

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy CROFILS

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 Avril 1937, à Neuilly-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 197

EFFETS ET MODE D'ACTION DE LA CHLORMADINONE SUR LA FONCTION OVARIENNE DE LA FEMME

Président : M. LEPAGE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse :

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES FRÈRES ET SŒURS
ET LEUR FAMILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur LEPAGE

Professeur de la Chaire de Physiologie et Pathologie Obstétricales
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir présider notre jury de thèse.

Nous sommes heureux de lui témoigner nos sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur J.-H. RAVINA

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a inspiré ce sujet et guidé patiemment tout au long de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDÉ

DANS NOS ÉTUDES

SITUATION HOSPITALIÈRE

Stagiaire dans les Services de :

Monsieur le Professeur HAMBURGER

Monsieur le Professeur LEGER

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON

Monsieur le Professeur COSTE

Externe, a la suite du concours d'octobre 1960 dans les Services de :

Monsieur le Professeur SICARD

Monsieur le Professeur DENOIX

Monsieur le Professeur GARCIN

Monsieur le Professeur AUSSANNAIRE

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur LEPAGE

Monsieur le Professeur VARANGOT

Fonctions d'interne dans le Service de :

Monsieur le Professeur DENOIX (Gynécologie et Médecine)

INTRODUCTION

Le but de cette étude est de préciser les effets et le mode d'action d'un progestatif de synthèse, le 6 chloro 6 déhydro 17 α hydroxyprogestérone, ou Chlormadinone *, sur la fonction ovarienne de la femme.

Cette thèse comprend deux parties :

- La première partie est un rappel de :
  — la physiologie ovarienne de la femme ;
  — des effets et mode d'action des progestatifs de synthèse ;
  — des techniques de dosages de gonadotrophines ;
  — de l'étude expérimentale de la chlormadinone.

- La deuxième partie expose :
  — nos méthodes d'étude et nos observations ;
  — les résultats et leur discussion ;
  — la conclusion.

(*) La forme utilisée est l'acétate de chlormadinone, ou Luteran, des Laboratoires Cassenne.

PREMIERE PARTIE

- La physiologie ovarienne de la femme
- Effets et mode d'action des progestatifs de synthèse
- Techniques des dosages des gonadotrophines
- Etude expérimentale de la chlormadinone

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE OVARIENNE CHEZ LA FEMME

Pour apprécier les effets d'un progestatif sur la fonction ovarienne et en comprendre le mécanisme, il faut d'abord en connaître la physiologie normale.

La fonction ovarienne est centrée sur l'ovulation autour de laquelle gravitent la synthèse et la sécrétion des hormones œstro-progestatives. Cette fonction est essentiellement cyclique : de la puberté à la ménopause se répètent les mêmes phénomènes interrompus seulement par des phases de gestation. Nous allons étudier successivement :

— le cycle ovarien ;
— l'action des hormones ovariennes sur les organes récepteurs ;
— le mécanisme du cycle ovarien.

I. — Le cycle ovarien
[18 - 28 - 29]

1° L'ovulation

Les phénomènes caractérisant l'ovulation sont relativement simples et bien connus : à chaque cycle, un follicule primordial se transforme progressivement en un follicule de De Graaf qui expulse son ovule, puis se transforme en corps jaune.

A) La maturation du follicule est marquée par :

— la prolifération des cellules folliculaires qui forment un amas, la granulosa, autour de l'ovocyte ; au centre de cet amas, se creuse une cavité, l'antrum, remplie de la *liquor folliculi ;*

— la différenciation du conjonctif en thèque interne, formée de cellules de type endocrinien, et thèque externe formée de cellules fusiformes.

B) L'expulsion de l'ovocyte se fait par rupture du follicule de De Graaf vers le quatorzième jour du cycle. L'ovule, au stade d'ovocyte de deuxième ordre, est recueilli par les franges du pavillon de la trompe.

C) La transformation du follicule en corps jaune se fait par lutéinisation des cellules de la thèque et de la granulosa.

En l'absence de fécondation, ce corps jaune dégénère.

A chaque cycle, un seul follicule subit cette évolution.

2° Les sécrétions hormonales

Elles peuvent être évaluées par l'étude de leur élimination urinaire.

A) Les œstrogènes, synthétisés par la thèque interne, sont éliminés pendant tout le cycle. On peut de façon pratique doser soit les phénolstéroïdes totaux, soit séparément œstriol, œstrone et œstradiol. L'évolution du taux d'élimination quotidienne des stéroïdes totaux pendant le cycle menstruel est la suivante :

— plateau bas autour de 15 microgrammes pendant la période folliculaire ;

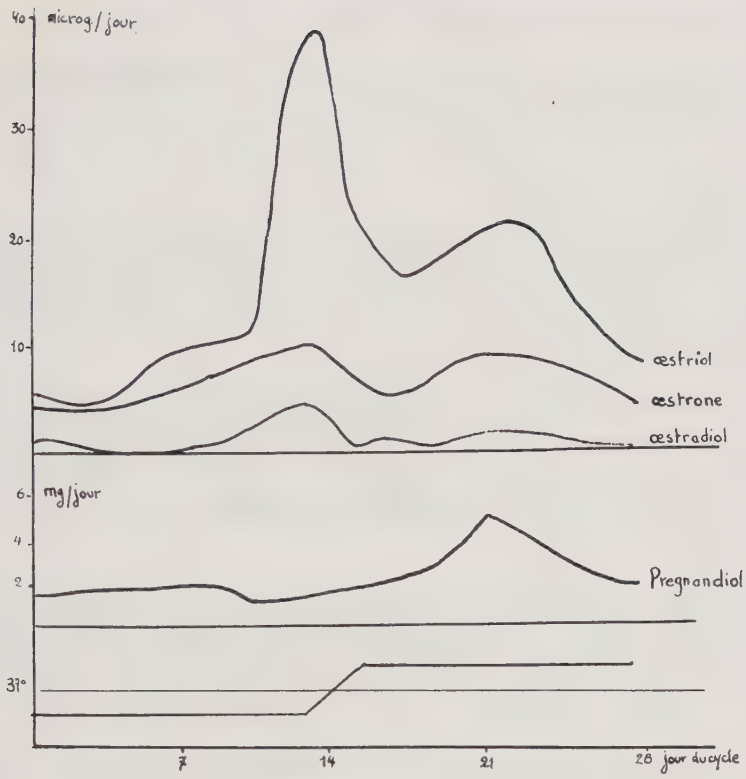
— pic ovulatoire autour de 50 microgrammes ;

— chute légère avec élimination en plateau autour de 35 microgrammes pendant la période lutéale avec un deuxième pic vers le vingt-troisième jour ;

— enfin, chute brutale la veille des règles.

B) Le prégnandiol, métabolite essentiel de la progestérone, synthétisé au niveau du corps jaune, est :

— à un taux bas pendant la phase folliculaire : 0,5 à 1 mg par jour ;



— compris entre 2 à 6 mg par jour en phase lutéale. Le taux d'élimination urinaire croît du dix-septième au vingt et unième jour, est maximum du vingt et unième au vingt-quatrième jour, puis décroît jusqu'à l'apparition des règles.

II. — L'action des hormones ovariennes sur les organes récepteurs

[18 - 20 - 28 - 29]

L'action des hormones ovariennes sur les organes récepteurs au cours du cycle menstruel est bien connue.

1° La température centrale

Subit une légère augmentation de 4 à 6 dixièmes de degré sous l'influence de la progestérone.

2° Cycle de l'endomètre

L'endomètre subit des variations en relation avec les sécrétions ovariennes touchant essentiellement les parties superficielles de la muqueuse et permettant d'isoler de façon schématique trois stades successifs :

A) Le stade post-menstruel folliculinique ou prolifératif marqué par le développement de la muqueuse qui s'épaissit. Le nombre de tubes glandulaires augmente, mais ceux-ci restent droits. Le chorion est faiblement œdémateux. Cet aspect est dû à l'imprégnation œstrogénique.

B) Le stade intermédiaire compris entre le douzième et le seizième jour du cycle marqué par l'apparition du glycogène à la base des cellules, alors que les tubes glandulaires commencent à devenir tortueux.

C) Le stade pré-menstruel folliculo-lutéinique ou sécrétoire caractérisé par :

— la sécrétion de glycogène et de mucus au niveau de l'épithélium glandulaire ;
— l'apparition d'artères spiralées et d'épines conjonctives dans le stroma ;
— la transformation déciduiforme des cellules du chorion. Cet aspect est dû à l'action synergique des œstrogènes et de la progestérone sur une muqueuse préalablement préparée par les œstrogènes.

La phase menstruelle correspond à une desquamation de la couche superficielle de l'endomètre. Elle résulte de la chute brutale du taux des hormones ovariennes, ce qui provoque une ischémie de l'endomètre par des phénomènes alternés de vaso-constriction et de vaso-dilatation.

3° Action sur la glaire cervicale

Elle devient, entre le douzième et le seizième jour du cycle, abondante, filante et cristallise en feuille de fougère. Ces modifications dépendent de la sécrétion œstrogénique. Sous l'influence de la progestérone, la glaire disparaît.

On décrit également des modifications cycliques de la muqueuse vaginale, de la muqueuse tubaire, des seins et du psychisme.

Notons que ces variations cycliques ne sont qu'un reflet des variations des sécrétions hormonales et qu'elles peuvent être perturbées par de nombreuses causes, aussi leur étude n'est-elle qu'un moyen d'approche imparfait de la fonction ovarienne.

III. — Mécanisme du cycle ovarien

Il est extrêmement complexe et partiellement élucidé. Le contrôle de la fonction ovarienne se fait au niveau de l'anté-hypophyse, de l'hypothalamus et du système nerveux supérieur.

1° Niveau anté-hypophysaire [1 - 7 - 11 - 14 - 15 - 19]

Le rôle de l'anté-hypophyse sur la fonction ovarienne est connu depuis longtemps grâce aux expérimentations sur le rat d'hypophysectomies suivies de greffes qui suppriment, puis rétablissent cette fonction. Par ailleurs, chez la femme atteinte de la maladie de Sheehan, nécrose hypophysaire du post-partum, on constate la disparition de la fonction ovarienne.

Actuellement, on est parvenu à préciser le rôle de l'anté-hypophyse en isolant deux hormones gonadotropes :

— la F.S.H. (follicle stimulating hormone) stimule le développement du follicule de De Graaf ;

— la L.H. (luteinising hormone) provoque la transformation du follicule en corps jaune, en synergie avec la F.S.H.

Une autre hormone gonadotrope, la prolactine, ne semble pas jouer de rôle chez la femme, tandis que chez l'animal elle maintient le corps jaune.

L'étude de ces deux hormones peut être réalisée au cours de cycles menstruels de femmes normalement réglées par des dosages établissant :

— soit des courbes des taux de leurs excrétions urinaires, par les méthodes biologiques ;

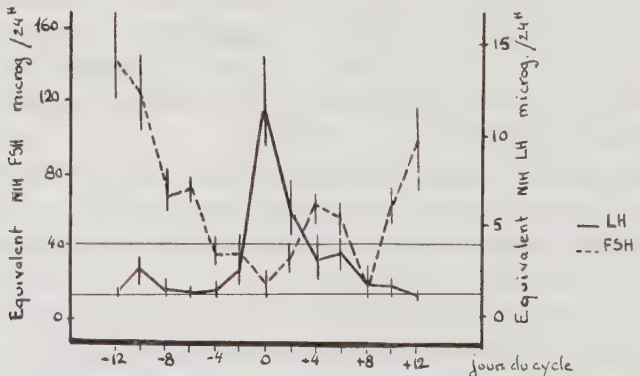
— soit des courbes de leurs taux sériques, par des méthodes radio-immunologiques.

(Nous exposerons plus loin les techniques de dosages.)

A) Les courbes des taux d'excrétions urinaires de ces deux hormones, par les méthodes biologiques [7], donnent les résultats suivants :

— *F.S.H.* : l'excrétion urinaire est uniformément élevée pendant les règles, puis diminue progressivement pour atteindre un bas niveau au milieu du cycle, puis remonte jusqu'aux règles suivantes, avec un deuxième point bas vers le vingt-deuxième jour ;

— *L.H.* : l'excrétion urinaire est très basse avant le douzième jour et après le dix-huitième jour. Vers le quatorzième jour, il existe un pic d'excrétion aigu, après lequel la température basale s'élève. Ce pic n'est pas retrouvé dans les cycles où la température basale ne s'élève pas [19].



Excretion urinaire de FSH et de LH

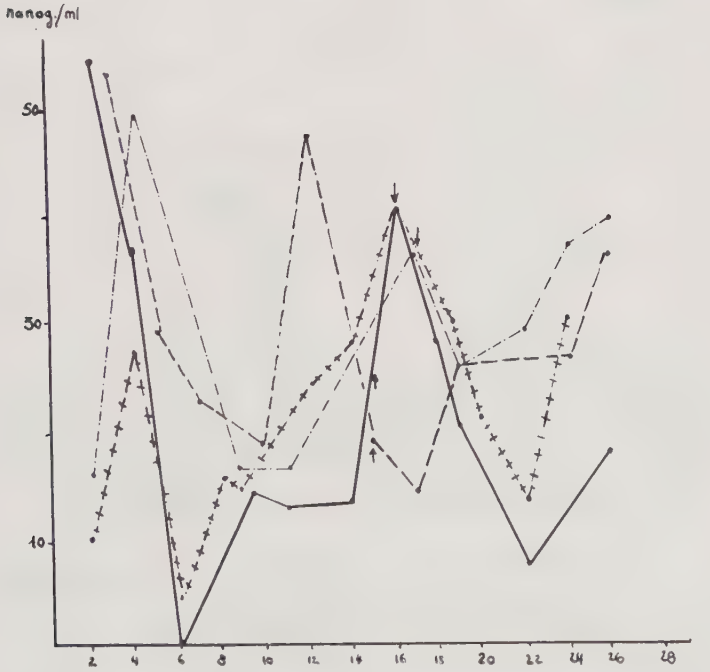
FUKUSHIMA (7)

Moyennes calculées sur 10 cycles pour FSH
Sur 8 cycles pour LH

Les lignes verticales représentent les erreurs standard
Les lignes horizontales représentent les valeurs minimales pouvant être distinguées de zéro

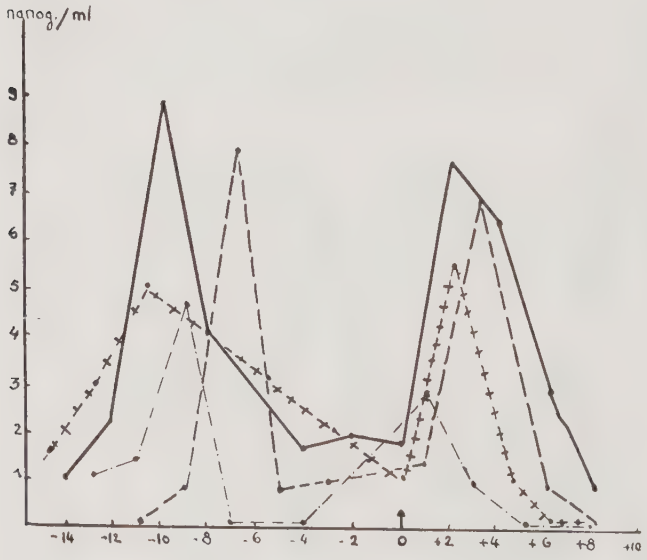
B) Les courbes des taux sériques de gonadotrophines [6] donnent les résultats suivants :

— *F.S.H.* : l'analyse des courbes de dosages faits tous les deux ou trois jours au cours de quatre cycles menstruels de femmes normalement réglées montre : taux élevés des deuxième, troisième, quatrième jours du cycle avec une valeur moyenne pour ce pic de 42,2 nanog par ml ; par la suite, diminution du taux de F.S.H., puis nouvelle augmentation immédiatement avant ou au moment du décalage thermique ; puis, nouvelle diminution avec accroissement aux environs du vingt-quatrième jour du cycle.



Evolution du taux sérique de la FSH FRANCHIMONT (6)
au cours de 4 cycles menstruels
La flèche indique le jour du décalage thermique.

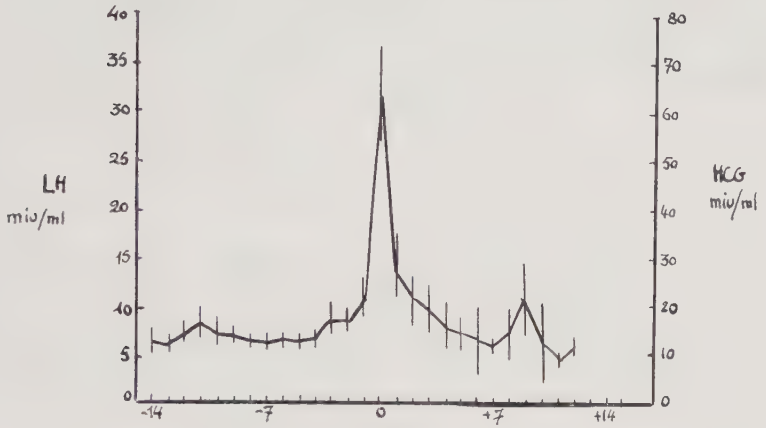
— *L.H.* : l'analyse des courbes de dosages faits tous les deux ou trois jours au cours de quatre cycles menstruels de femmes normalement réglées montre : un premier pic le sixième jour du cycle (le septième dans un cas), avec une valeur moyenne de 6,4 nanog par ml, soit 86 mU.I. H.C.G./ml ; puis, diminution du taux de L.H. qui devient indosable dans un cas, puis accroissement formant un deuxième pic le seizième, le dix-septième, le dix-huitième ou le dix-neuvième jour du cycle avec une valeur moyenne de 5 nanog/ml, soit 62,5 mU.I. H.C.G./ml ; le décalage thermique précède immédiatement ce deuxième pic ; nouvelle diminution du taux qui devient indosable jusqu'à l'apparition des règles suivantes.



Evolution du taux sérique de la LH au cours de 4 cycles menstruels FRANCHIMONT (6)
Le jour 0 est le jour du décalage thermique

Aux courbes de dosages de L.H. sérique déterminées par FRANCHIMONT, nous joignons à titre comparatif une courbe de dosages de L.H. sérique déterminée par GOLDSTEIN, également par les

méthodes radio-immunologiques, au cours de sept cycles. Cette courbe est obtenue en prenant les valeurs moyennes déterminées par addition des résultats à partir du pic de L.H. On indique sur la courbe les erreurs standard. Le premier pic retrouvé par FRANCHIMONT n'y est pas retrouvé (non plus que par d'autres auteurs).



Un point reste très important : si différents auteurs obtiennent des courbes de F.S.H. et de L.H. d'allures différentes, tous sont d'accord sur l'existence d'un pic de L.H. au milieu du cycle lors du décalage thermique, à la fois dans les urines et le sérum.

2° Niveau hypothalamique [32 - 18 - 28 - 29]

On sait depuis longtemps que la sécrétion hypophysaire est sous la dépendance de l'hypothalamus : l'interposition d'un foyer imperméable entre hypophyse et hypothalamus supprime la fonction ovarienne ; la stimulation électrique de l'hypothalamus chez la lapine permet l'ovulation.

On a mis en évidence un système porte entre hypophyse et hypothalamus qui permet le transport de substances, les neurohormones, stimulant les sécrétions de F.S.H. et de L.H. ; ce sont les « releasing factors ». La localisation de ces neurohormones est mal connue, mais on admet l'existence de deux centres hypothalamiques : l'un antérieur ayant un fonctionnement cyclique, pouvant être sensible aux variations du taux des œstrogènes et à des stimuli des centres nerveux supérieurs, l'autre postérieur, étant modulé par le premier.

3° Niveau des centres nerveux supérieurs [18 - 28 - 29]

La clinique montre quotidiennement l'action du cortex cérébral sur la régulation ovarienne.

Des expériences portant sur le rhinencéphale ont montré son rôle dans la régulation des gonadostimulines.

Par des mécanismes de rétro-régulation, phénomène général en endocrinologie, les sécrétions ovariennes agissent sur les niveaux de commande hypothalamique et hypophysaire.

SCHEMA DU MECANISME DU CYCLE OVARIEN [14]

On peut se représenter ainsi le cycle ovarien :

— pendant la phase folliculaire, la F.S.H. assure la croissance d'un certain nombre de follicules dont un seul parvient à maturité. Cette croissance s'accompagne d'un accroissement du taux des œstrogènes qui pourrait être en relation avec le premier pic de L.H. constaté par FRANCHIMONT, mais la stéroïdogénèse dépend de la L.H. [12]. Les sécrétions œstrogéniques auxquelles s'ajoutent des petites quantités de progestérone mettent l'axe hypothalamo-hypophysaire dans des conditions propices à la synthèse, au stockage, puis à la libération de L.H. — en abaissant peut-être en même temps la sécrétion hypophysaire de F.S.H. ;

— vers le quatorzième jour, la décharge de L.H. stockée dans l'hypophyse entraîne la rupture du follicule de De Graaf et sa transformation en corps jaune ;

— pendant la phase lutéinique, la sécrétion d'œstrogènes et de

progestérone, mais dans des proportions différentes de celles qui existaient auparavant, inhibe toute sécrétion gonadotrope. On vérifie d'ailleurs expérimentalement que l'injection de benzoate d'œstradiol produit une réduction nette et rapide du taux de L.H. sérique chez des femmes ménopausées [6]. L'ovaire diminuant alors ses sécrétions, l'axe hypothalamo-hypophysaire se remet en activité.

Ainsi toute perturbation dans la chronologie d'action et dans les rapports des concentrations entre œstrogènes et progestérone est susceptible d'empêcher la décharge de L.H.

ACTION DES PROGESTATIFS DE SYNTHESE SUR LA PHYSIOLOGIE OVARIENNE DE LA FEMME

[16 - 20]

De nombreux travaux ont été effectués pour découvrir l'action des progestatifs de synthèse sur la physiologie ovarienne de la femme. Très fréquemment, les progestatifs sont associés à un œstrogène, ce qui rend les interprétations difficiles. Par ailleurs, avec un même produit, les effets varient suivant la posologie, la durée et le mode d'administration.

D'après la définition de ROLAND, les progestatifs de synthèse possèdent une ou plusieurs des propriétés suivantes chez la femme :

— convertir ou maintenir un endomètre en phase sécrétoire ;
— interférer avec la migration spermatique à travers la glaire cervicale ;
— posséder des propriétés anti-œstrogènes ;
— retarder l'apparition des règles ;
— maintenir la gestation ;
— inhiber la gestation.

Actuellement, aucun progestatif de synthèse ne possède toutes les propriétés de la progestérone. En outre, leur métabolisme est différent de celui de la progestérone et leurs dérivés urinaires sont chimiquement distincts des métabolites urinaires de la progestérone et ne sont pas retrouvés par les méthodes de dosage du complexe prégnandiol.

I. — Action sur l'endomètre

Un endomètre sécrétoire se forme si les progestatifs de synthèse sont donnés après imprégnation œstrogénique, même après un traitement prolongé (méthode séquentielle) [21].

Une atrophie de la muqueuse apparaît toujours si les progestatifs de synthèse sont donnés dès le début du cycle en traitement continu, d'autant plus rapidement que la posologie est élevée, qu'il y ait ou non une association œstrogénique.

II. — Action sur la glaire cervicale

La glaire cervicale apparaît sous l'influence des œstrogènes et disparaît en présence de progestérone. Tous les progestatifs de synthèse la supprime, sauf l'hydroxyprogestérone et la rétroprogestérone, même si un œstrogène est associé, même si la dose est faible : ainsi, on a pu préconiser la chlormadinone comme procédé anticonceptionnel par sa seule action sur la glaire à la dose de 0,5 mg par jour.

Cette action sur la glaire est attribuée à l'effet anti-œstrogène des progestatifs de synthèse.

III. — Action sur la température

L'élévation thermique est constante et immédiate avec tous les progestatifs de synthèse, sauf la rétroprogestérone.

IV. — Action sur l'apparition des règles

En général, les règles surviennent deux à quatre jours après l'arrêt d'un traitement par les progestatifs de synthèse, sauf l'hydroxyprogestérone qui a un effet retard.

La possibilité de retarder les règles a été utilisée par GREENBLATT pour comparer l'activité progestative des progestatifs de synthèse : il s'agit de déterminer la dose minimale du progestatif

de synthèse capable de retarder les règles dans 50 % des cas jusqu'au quarantième jour, lorsqu'il est donné du vingtième au quarantième jour du cycle avec une dose fixe d'œstrogène.

V. — Action sur la gestation

Un grand nombre de produits ne peuvent être utilisés en raison du risque de virilisation du fœtus, pour le maintien de la gestation. Seuls peuvent être utilisés l'allyœstrénol, le caproate d'hydroxyprogestérone, la rétroprogestérone, la chlormadinone.

VI. — Action sur l'ovulation

La plupart des progestatifs de synthèse inhibent l'ovulation, à l'exception des isomères de la progestérone, des esters de l'hydroxyprogestérone, de l'allylœstrénol. La posologie joue un rôle important : au-dessous d'un certain seuil, variable selon les produits, l'ovulation n'est pas inhibée de façon constante. En outre, l'adjonction d'un œstrogène potentialise l'action des progestatifs.

L'inhibition de l'ovulation pendant l'utilisation d'un progestatif est attestée par :

— l'absence de grossesse ;
— un taux de prégnandiol uniformément bas ;
— l'absence de corps jaune lors d'une laparoscopie ou laparotomie.

La constatation de l'absence de corps jaune est de toute première importance.

En effet, on ignore quel est au cours de la phase lutéale le taux de prégnandiol au-dessous duquel l'anovulation est certaine. On a pu constater, au cours de thérapeutiques hormonales, la présence de corps jaune, alors que le taux de prégnandiol était très bas (Vorys).

MECANISME DU BLOCAGE DE L'OVULATION
[12 - 17 - 20 - 24 - 25 - 26]

Deux mécanismes peuvent être invoqués :
— l'un central : action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ;
— l'autre périphérique : action directe sur les ovaires.

1° Mécanisme central

L'étude la plus précise de ce mécanisme se fait par le dosage des stimulines hypophysaires : en effet, suivant la règle générale de l'endocrinologie, l'apport d'une hormone périphérique freine la sécrétion de la stimuline correspondante, ou modifie les rapports hormonaux conditionnant ces sécrétions. Il peut y avoir une inhibition de la décharge de L.H. ou une inhibition de la sécrétion de F.S.H., les follicules étant alors incapables de répondre à la stimulation de L.H.

Des études faites lors des premiers cycles de traitement montrent :

A) Que les œstrogènes donnés seuls à dose suffisante dépriment l'excrétion urinaire de F.S.H. On a pu dire que l'effet inhibiteur des progestatifs de synthèse serait dû à leur conversion métabolique en œstrogènes ; mais certains progestatifs de synthèse qui inhibent l'ovulation ne se métabolisent pas en œstrogènes.

B) Que les progestatifs de synthèse donnés seuls effacent le pic d'excrétion urinaire pré-ovulatoire de L.H. Leur action sur F.S.H. est très complexe : à faible dose, ils en stimulent l'excrétion, tandis qu'ils la baissent à forte dose.

C) Que dans les associations œstro-progestatives, suivant l'effet dominant, la suppression portera soit sur L.H., soit sur F.S.H., soit sur les deux.

Après traitement prolongé par œstro-progestatifs, F.S.H. et L.H. sont abaissés globalement.

Dans une expérimentation clinique, Starup [24] essaie de neutraliser l'action de l'association mégestrol (5 mg), mestranol

(0,1 mg) sur l'inhibition de l'ovulation, en stimulant l'ovaire par administration de gonadotrophine sérique de jument gravide (P.M.S.) et de gonadotrophine chorionique humaine (H.C.G.). Il montre que :

— la stimulation avec P.M.S. seule n'induit pas l'ovulation ;
— la stimulation avec H.C.G. seule induit l'ovulation, mais seulement dans les premiers mois ;
— la stimulation avec P.M.S. et H.C.G. induit l'ovulation, même après vingt mois de traitement.

Il conclut que la L.H. est inhibée avant la F.S.H., mais qu'un traitement prolongé inhibe à la fois L.H. et F.S.H.

Ainsi intervient la notion, importante, de durée du traitement hormonal dans le mécanisme d'inhibition de l'ovulation.

2° Mécanisme périphérique

L'action directe des progestatifs de synthèse sur les ovaires peut les mettre hors d'état de répondre aux incitations de F.S.H. et de L.H. empêchant ainsi la maturation des follicules ou l'expulsion de l'ovocyte. Cette hypothèse est soutenue par des auteurs ayant remarqué que les ovaires des femmes ayant un traitement œstro-progestatif sont moins sensibles à l'apport de gonadotrophines humaines exogènes. On a d'ailleurs décrit des modifications histologiques après des traitements œstro-progestatifs prolongés :

— fibrose interstitielle ;
— épaississement de l'albuginée ;
— diminution du nombre des follicules primordiaux.

Cependant, Starup [26] trouve des ovaires d'apparence normale chez un groupe de six patientes recevant, du cinquième au vingt-cinquième jour, 5 mg d'acétate de mégestrol (dose suffisante pour inhiber l'ovulation) et subissant une laparotomie au vingt-cinquième jour, avec :

— développement des follicules normal, où tous les stades sont retrouvés ;
— pas d'épaississement de l'albuginée ;
— présence de corps jaune dans trois cas sur six.

TECHNIQUES DES DOSAGES DES GONADOTROPHINES [6]

Il est incontestable que l'appréciation des moindres variations des taux des gonadotrophines permet de mieux comprendre le mécanisme du cycle ovarien et le mode d'action des progestatifs de synthèse sur la fonction ovarienne au cours de ces traitements.

Ces variations ne peuvent être mises en évidence que par des dosages extrêmement précis. Si on a pu en tirer des arguments contradictoires, c'est qu'ils sont difficiles à effectuer. Pour savoir les interpréter et pour pouvoir les confronter, il faut connaître les techniques de dosages. Nous allons exposer, d'après FRANCHIMONT, les méthodes biologiques et les méthodes radio-immunologiques.

I. — Méthodes biologiques

Ces méthodes reposent sur l'appréciation de l'activité gonadotrope basée sur l'étude plus ou moins quantitative d'un effet biologique. Les procédés, d'interprétation difficile, sont peu sensibles, semi-quantitatifs et d'application souvent mal aisée. Ils imposent toujours une extraction du milieu à analyser dont il faut disposer en grande quantité, de sorte que ces méthodes ne permettent pas les dosages des gonadotrophines dans le sérum, mais uniquement dans les urines, sauf dans les laboratoires de recherche. Par ailleurs, il faut disposer de nombreux animaux de laboratoire et la durée des tests est fort longue. Enfin, l'expression des résultats est variable d'un laboratoire à l'autre, les techniques étant très diverses. Citons les plus utilisées :

1° Dosages des gonadotrophines totales

Il faut d'abord extraire les hormones par l'éthanol acétique, puis par l'acétone, puis injecter les extraits à la souris ou à la rate impubère à des dilutions variées. Les gonadotrophines stimulant les ovaires, ce qui permet la croissance de l'utérus, ce test consiste à mesurer le poids des ovaires et de l'utérus (WALLEN, LAURENCE).

2° Dosage de F.S.H.

Après avoir préalablement stimulé des rates immatures par H.C.G., on leur injecte l'extrait à tester ; on pèse les ovaires le quatrième jour. On compare ce poids au poids des ovaires de rates ayant reçu des gonadotrophines purifiées servant de référence et on en déduit la quantité de F.S.H. contenue dans la préparation à tester (STEELMANN, POHLEY).

3° Dosage de L.H.

Après injection de la préparation à tester, on mesure :

— soit l'accroissement du poids de la prostate ventrale du rat immature ; on compare les résultats obtenus avec la préparation à tester et ceux obtenus avec une préparation standard de gonadotrophines (LORAINE, DICZFALUSY) ;

— soit la déplétion chez une rate en pseudo-gestation, du corps jaune en acide ascorbique et en cholestérol (PARLOW).

II. — Méthodes immunologiques

Elles reposent sur l'inhibition de l'hémagglutination obtenue grâce à l'obtention d'un immun-sérum dirigé spécifiquement contre les gonadotrophines. Cette technique est simple, rapide, nécessitant peu de matériel. Cependant, elle se heurte à un inconvénient sérieux : il se produit des réactions immunologiques croisées dues à l'impureté des préparations, à la communauté de groupes antigéniques dans les gonadotrophines et à la présence d'autres protéines dans le sérum.

III. — Méthodes radio-immunologiques

Ces méthodes sont la voie de l'avenir, étant spécifiques, sensibles, précises, reproductibles.

Elles sont basées sur la compétition de gonadotrophines marquées et de gonadotrophines non marquées pour les anticorps correspondants : on compare les courbes de décroissance du rapport complexe gonadotrophines marquées -anticorps/gonadotrophines marquées libres sous l'action de quantité croissante et connue de gonadotrophines non marquées à celle obtenue sous l'action de volumes croissants de la préparation à doser.

On peut doser de façon spécifique la F.S.H., l'H.C.G., la L.H., grâce à l'obtention d'anti-sérums électivement dirigés contre l'un et l'autre principe gonadotrope par immunisation de lapines à partir de préparation de F.S.H. extrait à partir d'hypophyses humaines, et de préparation d'H.C.G. extrait d'urines ou de sérum de femmes enceintes ou de placenta.

F.S.H. et H.C.G. sont marquées à I 131.

La séparation de gonadotrophines marquées libre du complexe gonadotrophines marquées -anticorps se fait par immuno-électrophorèse en amidon.

Le trait de précipitation dans la réaction obtenue entre H.C.G. et son antisérum est différent de celui obtenu entre F.S.H. et son antisérum. Le sérum anti-H.C.G. donne le même trait de précipitation avec H.C.G. ou L.H., permettant de confondre le dosage de ces deux hormones.

La sensibilité des méthodes radio-immunologiques est très supérieure à celle des méthodes biologiques. Ainsi, la plus petite quantité dosée en toute sécurité est la suivante :

Pour la F.S.H. :

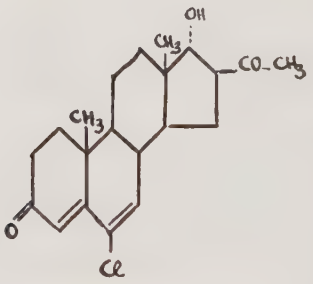
— test de Steelmann-Pohley : 5 U H.M.G. 24
— méthode radio-immunologique : 0,00112 U H.M.G. 24, soit 0,50 nanog.

Pour la L.H. :

— poids de la prostate ventrale du rat : 0,5 U.I. H.C.G.
— déplétion de l'acide ascorbique des ovaires de rates en pseudo-gestation : 0,5 U.I. H.C.G.
— déplétion du cholestérol des ovaires de rates en pseudo-gestation : 0,1 U.I. H.C.G.
— méthodes radio-immunologiques : 0,0012 U.I. H.C.G., soit 0,1 nanog.

RAPPEL DE L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE EXPERIMENTALE DE LA CHLORMADINONE [2 - 3]

Progestatif de synthèse, sur le plan chimique, il s'agit d'un dérivé chloré de la progestérone : le 6 chloro 6 déhydro 17 alpha hydroxyprogestérone :



I. — Toxicité

— Aiguë : le rat et la lapine supportent sans trouble 410 mg/kg de poids du produit donné *per os* ou en sous-cutané.

— Subaiguë et chronique : en donnant à la lapine de 0,30 à 1,20 mg/kg pendant quatre à cinq mois, ou de 0,60 mg à 2,40 mg/kg pendant deux mois, on montre l'innocuité totale du produit pour le système hématopoïétique, pour les reins, pour le foie.

Chez la rate, dans la nourriture :
— 0,004 % (quatre mois) ;
— 0,008 % (huit mois).

II. — Pharmacologie expérimentale

Action progestative :
— pour la rate, formation de déciduome semblable à celui obtenu avec la progestérone ;
— pour la lapine, formation de dentelle utérine permettant la nidation six fois supérieure qu'avec la progestérone.

Action gestative :
— pour la rate, semblable à celle obtenue avec la progestérone ;
— chez la lapine, six fois supérieure.

Action sur le fœtus :
— innocuité absolue, même à haute dose, sur les fœtus de rates et de lapines.

Action anti-ovulatoire :
— chez la lapine, *per os*, semblable à celle obtenue par 1 mg de progestérone en sous-cutanée. Si le produit est donné par voie sous-cutanée, son efficacité est quarante fois supérieure à celle de la progestérone donnée par la même voie.

Action antigonadotrope :
— indéniable sur le rat à la dose de 5 mg/jour en H. ou P.O. (méthode de la parabiose).

Action œstrogénique :
— nulle.

Action anti-œstrogénique : ?

Action anabolisante et androgénique :
— sur le rat immature castré, nulle.

Activité corticoïde :
— légère.

Activité anticorticotrope :

— l'étude de la toxicité subaiguë et chronique a montré une diminution du poids des surrénales, de rate ou de lapine utilisées dans l'expérimentation.

III. — Pharmacologie humaine

— *Température :* la prise de chlormadinone provoque une ascension thermique de 3 à 5 dixièmes de degré après vingt-quatre heures.

— *Myomètre :* l'activité de la chlormadinone y est semblable à celle de la progestérone.

— *Endomètre :* chez des femmes ménopausées ou aménorrhéiques, après imprégnation œstrogénique du cinquième au quinzième jour par 50 gamma d'E.O., on donne du seizième au vingt-cinquième jour de 2 à 4 mg de chlormadinone : il se développe un endomètre sécrétoire parfaitement harmonieux. (Mais il existe parfois quelques irrégularités en foyers avec des zones déciduoïdes.)

— *Le test de la menstruation différée* (de Greenblatt) montre que la chlormadinone a une activité de 250 fois supérieure à celle de la progestérone.

— *Stéroïdes urinaires :* en donnant 2 mg de chlormadinone du cinquième au vingt-cinquième jour, on assiste à un effondrement du prégnandiol avec une réduction importante du prégnanetriol, le taux des œstrogènes restant inchangé, de même que les 17-céto et les 17-O.H.-stéroïdes.

— *Ovaires :* en étudiant l'activité cyclique de l'ovaire par dosage du prégnandiol au vingt et unième jour, Guéguen montre qu'en donnant 2 mg par jour de chlormadinone à partir du cinquième jour, il n'existe pas d'ovulation dans 8 cas sur 10, mais qu'à la dose de 4 mg, il n'existe pas d'ovulation dans 17 cas sur 17.

— *Gonadotrophines* les résultats des effets de l'administration de chlormadinone sur les taux des gonadotrophines sont donnés dans la discussion.

DEUXIEME PARTIE

- Méthodes d'étude et observations
- Résultats et discussion
- Conclusion

METHODE D'ETUDE

PRESENTATION DES OBSERVATIONS

Notre étude porte sur un groupe de 10 femmes de vingt et un à quarante-deux ans, ayant une ovulation régulière mais présentant une stérilité d'origine tubaire qui nécessita une laparotomie. Elles reçurent la chlormadinone, seule et pendant un seul cycle, à la dose journalière de 2 ou 4 mg à partir du cinquième jour du cycle pendant un temps variable.

Dans la présentation de nos observations dont nous n'avons gardé que l'essentiel concernant cette étude, nous adoptons le plan suivant :

1° Etude d'un premier bilan montrant l'existence de cycles ovulatoires réguliers.

2° Posologie et durée d'administration de la chlormadinone.

3° Etude d'un second bilan à la fin du cycle de traitement par la chlormadinone, comportant :

— les résultats des dosages hormonaux dans tous les cas ;

— les comptes rendus opératoires des laparotomies faites dans tous les cas également :

— les comptes rendus de l'examen anatomo-pathologique des biopsies d'ovaires et d'endomètre lues par le Docteur SCHRAMM.

Enfin, des dosages des gonadotrophines sériques ont pu être réalisés dans trois cas, grâce à la collaboration du Professeur FRANCHIMONT.

OBS. N° 1 : Mme Ro..., âgée de 21 ans, présentant une stérilité secondaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Antécédents : cycle de 30 à 45 jours ; hystéropexie trois ans auparavant ; avortement spontané suivi de curetage deux ans auparavant.

— Courbe thermique : décalage.

— Biopsie de l'endomètre en phase lutéale : normale.

— Frottis vaginaux : normaux.

— Hystéro-salpingographie : injection des trompes sur tout leur trajet, mais terminaison en massue ; léger passage péritonéal.

— Dosages hormonaux (en phase lutéale) :
prégnandiol : 2,5 mg ;
prégnanetriol : 1,5 mg ;
œstriol : 15 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 30 mcg.

— Cœlioscopie au douzième jour du cycle :
renflement de la trompe utérine gauche ;
épreuve au bleu négative ;
les ovaires sont lisses, normaux, mais il n'existe pas de cicatrice de corps jaune récent.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patiente la chlormadinone à la dose de 4 mg par jour du cinquième au vingt-quatrième jour du cycle.

• *Un deuxième bilan montre alors :*

— Dosages hormonaux au vingt-deuxième jour :
prégnandiol : traces ;
prégnanetriol : 1 mg ;
œstriol : 20 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 20 mcg.

— Compte rendu opératoire au vingt-quatrième jour :
phimosis au niveau du pavillon de la trompe droite ;
volumineux kyste séreux sur l'ovaire gauche de la taille d'une petite orange ;
pas de trace de corps jaune récent.

— Biopsie de l'endomètre au vingt-quatrième jour :
muqueuse toujours hypoplasique : glandes bordées d'un épithélium prismatique pratiquement non sécrétant ;
chorion assez lâche, dense dans les parties profondes peu vascularisées ;
conclusion : endomètre hypoplasique.

— Biopsie d'ovaire :
ovaire droit : plusieurs kystes folliculaires en voie de lutéinisation. Nombreux follicules primaires. Quelques corps blancs ;

paroi du kyste de l'ovaire gauche : un follicule de De Graaf à maturité. Un follicule atrésique. Un corps jaune ancien. D'assez nombreux follicules primaires en périphérie. Ovaire un peu fibreux, hypervascularisé. Plusieurs gros follicules à maturité. Un corps blanc. Rares follicules primaires. Discrète inflammation exsudative.

OBS. N° 2 : Mme Le..., âgée de 30 ans, présentant une stérilité primaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Antécédents : cycle de 28 jours.

— Courbe thermique : décalage.

— Frottis vaginaux : normaux.

— Insufflation : courbe de sténose.

— Hystéro-salpingographie : dilatation de l'extrémité des deux trompes qui présentent une image en chapelet.

— Dosages hormonaux en phase lutéale :
prégnandiol : 1,3 mg ;
prégnanetriol : 1 mg ;
œstriol : 15 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 35 mcg.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patiente la chlormadinone à la dose de 4 mg par jour du cinquième au vingt-deuxième jour du cycle.

• *Un deuxième bilan montre alors :*

— Dosages hormonaux au vingt et unième jour :
prégnandiol : traces ;
prégnanetriol : traces ;
œstriol : 5 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 5 mcg.

— Compte rendu opératoire au vingt-troisième jour :
obstruction des deux trompes ; adhérences vélamenteuses ;
les ovaires sont kystiques, sans trace de corps jaune récent.

— Biopsie de l'endomètre au vingt-troisième jour :
petit fragment d'une muqueuse hémorragique présentant un chorion très cellulaire et quelques glandes tubuleuses droites bordées par un épithélium prismatique où l'on ne constate pas de mitose. Aucune activité sécrétoire. Quelques artères spiralées.
Conclusion : endomètre hypoplasique.

OBS. N° 3 : Mme Tu..., présentant une stérilité primaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Courbe thermique : décalage.

— Dosages hormonaux en phase lutéale :
complexe prégnandiol : 6 mg ;
phénolstéroïdes totaux : 40 mcg.

— Cœlioscopie : nombreuses adhérences vélamenteuses masquant l'ovaire gauche. L'ovaire droit est d'aspect sensiblement normal.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patiente la chlormadinone à la dose de 4 mg par jour, du septième au vingt-sixième jour du cycle.

• *Le deuxième bilan montre alors :*

— Dosages hormonaux au vingt-cinquième jour :
prégnandiol : 4 mg ;
prégnanetriol : 0,3 mg ;
œstriol : 35 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 15 mcg.

— Compte rendu opératoire au vingt-cinquième jour :
les ovaires sont petits, blancs ; il existe un corps jaune et un petit kyste sur l'ovaire gauche.

OBS. N° 4 : Mme Ki..., âgée de 42 ans, présentant une stérilité primaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Antécédents : cycle de 28 jours ; péritonite tuberculeuse dix-sept ans auparavant.

— Courbe thermique : décalage.

— Insufflation : courbe de sténose.

— Biopsie de l'endomètre en phase lutéale : normale.

— Hystérosalpingographie : perméabilité tubaire bonne, mais trompes filiformes.

— Dosages hormonaux en phase lutéale : normaux.

— Cœlioscopie : annexes recouverts par des adhérences ; l'ovaire droit est d'aspect normal dans sa partie visible.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patente la chlormadinone à la dose de 4 mg par jour du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle.

• *Un deuxième bilan montre alors :*

— Dosages hormonaux au vingt-cinquième jour :
prégnandiol : traces ;

prégnanetriol : 0,4 mg ;
œstriol : 10 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 5 mcg.

— Compte rendu opératoire au dix-neuvième jour :
granulations sur le péritoine ; nombreuses adhérences ;
les ovaires sont dystrophiques.

— Biopsie de l'endomètre au dix-neuvième jour :
la biopsie de l'endomètre montre un chorion cytogène assez œdémateux en surface, plus dense en profondeur. Absences d'artérioles spiralées. Glandes utérines tubuleuses limitées par un épithélium cylindrique assez haut. Absence de mitose. Absence d'activité sécrétoire. Présence de quelques granulations de glycogène dans certaines cellules épithéliales.
Conclusion : endomètre de type folliculinique.

— Biopsie de l'ovaire droit :
corps jaune en régression datant probablement du cycle antérieur. Stroma ovarien avec des capillaires congestionnés. Quelques follicules atrésiques. Paroi d'un gros follicule avec une thèque interne épaisse. Cicatrices très anciennes de corps jaune.

• **OBS. N° 5 :** Mme Ga..., âgée de 33 ans, présentant une stérilité primaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Antécédents : cycle de 30 jours.

— Courbe thermique : décalage.

— Dosages hormonaux en phase lutéale :
prégnandiol : 2,5 mg ;
prégnanetriol : 1,2 mg ;
œstriol : 20 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 20 mcg.

— Hystéro-salpingographie : pas de passage péritonéal avec présence de résidu dans les deux pavillons.

— Cœlioscopie : obstruction tubaire bilatérale au niveau des deux pavillons. Ovaire droit normal ; ovaire gauche recouvert d'un voile adhérentiel ; quelques kystes translucides débordent sous le voile à la face interne de l'ovaire gauche.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patiente la chlormadinone à la dose de 2 mg par jour du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle.

• *Le deuxième bilan montre alors :*

— Dosages hormonaux au vingt-cinquième jour :
prégnandiol : traces ;

prégnanetriol : 0,7 mg ;
œstriol : 80 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 70 mcg.

— Compte rendu opératoire au vingt-troisième jour :
obstruction au niveau des pavillons ; présence d'adhérences ;
l'ovaire gauche est lisse ;
l'ovaire droit semble présenter un corps jaune.

— Biopsie de l'endomètre au vingt-troisième jour :
épithélium superficiel cylindrique avec une charge glycogénique faible située à la base des cellules ;
chorion cytogène faiblement déciduiforme, avec quelques rares artérioles spiralées à la partie superficielle ;
les glandes sont tubuleuses, limitées par un épithélium cylindrique sans aucune activité sécrétoire. Toutefois, certaines cellules ont un cytoplasme clair indiquant une certaine activité.
Conclusion : il est difficile d'afirmer l'existence d'une phase lutéale malgré la présence des artérioles spiralées en surface.

— Biopsie de l'ovaire droit au vingt-troisième jour :
parenchyme ovarien assez dense avec quelques follicules primaires et des cicatrices très anciennes de corps jaune. Fragments de corps jaune récent en involution dont la trame de réticuline est d'environ trente jours.

OBS. N° 6 : Mme Ma..., âgée de 31 ans, présentant une stérilité secondaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Antécédents : cycle de 30 à 32 jours ; curetage pour avortement deux ans auparavant.

— Insufflation : courbe de sténose.

— Hystéro-salpingographie : hydrosalpinx bilatéral.

— Dosages hormonaux en phase lutéale :
prégnandiol : 2,5 mg ;
prégnanetriol : 0,6 mg ;
œstriol : 20 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 15 mcg.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patiente la chlormadinone à la dose de 2 mg par jour du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle.

• *Le deuxième bilan montre alors :*

— Dosages hormonaux au vingt-deuxième jour :
prégnandiol : traces ;
prégnanetriol : 0,4 mg ;

œstriol : 25 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 10 mcg.

— Compte rendu opératoire au vingt-cinquième jour :
hydrosalpinx bilatéral avec nombreuses adhérences ;
kyste séreux du volume d'une noix sur l'ovaire gauche.

— Biopsie de l'endomètre au vingt-cinquième jour :
chorion cytogène assez dense avec quelques points hémorragiques ;
glandes tubuleuses ; très légères sécrétions mucoïdes ;
absence d'artère spiralée.
Conclusion : muqueuse d'aspect hypotrophique.

— Biopsie de l'ovaire droit :
présence de quelques cicatrices anciennes de corps jaune. Parenchyme ovarien assez dense. Quelques rares follicules primaires. Présence d'un follicule atrésique et kystique.

OBS. N° 7 : Mme Ma..., âgée de 26 ans, présentant une stérilité primaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Antécédents : cycle de 28 jours.

— Courbe thermique : normale.

— Biopsie de l'endomètre en phase lutéale : normale.

— Insufflation : courbe de sténose.

— Hystéro-salpingographie : pas d'injection de la trompe gauche ; passage difficile à droite avec résidu au niveau du pavillon.

— Dosages hormonaux en phase lutéale :
complexe prégnandiol : 5,8 mg ;
prégnandiol : 2,6 mg ;
œstriol : 18 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 14 mcg.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patiente de la chlormadinone à la dose de 2 mg par jour du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle.

• *Le deuxième bilan montre alors :*

— Courbe thermique : pas de décalage.

— Dosages hormonaux au vingt-cinquième jour :
prégnandiol : 1 mg ;
œstriol : 15 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 15 mcg.

— Compte rendu opératoire au vingt-cinquième jour :
ovaire droit gros, lisse, sans signe d'ovulation récente, mais présentant un petit kyste ;
ovaire gauche petit, lisse, présentant à sa surface la cicatrice de deux ou trois corps jaunes anciens.

— Biopsie de l'endomètre au vingt-cinquième jour :
fragments formant des amas mucoïdes avec quelques débris cellulaires faisant penser à une muqueuse atrophique. Les cellules épithéliales sont cylindriques, hautes, avec noyaux ovoïdes sans activité sécrétoire ;
fragment de végétations polypeuses de la muqueuse endo-cervicale avec une métaplasie malpighienne des glandes endo-cervicales ; stroma dense avec une légère infiltration leucocytaire.

— Biopsie de l'ovaire droit :
corticale assez dense contenant quelques rares follicules primordiaux et primaires. Deux follicules atrésiques. Absence de corps jaune. Présence d'une zone fibreuse ayant constitué la paroi d'un kyste séreux. Vascularisation moyennement abondante. Les capillaires sont congestionnés.

OBS. N° 8 : Mme Ro..., âgée de 34 ans, présentant une stérilité secondaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Antécédents : cycle de 26-28 jours ; une grossesse normale deux ans auparavant ; une grossesse extra-utérine droite quatre ans auparavant.

— Courbe thermique : pas de décalage.

— Biopsie de l'endomètre en phase lutéale : forte imprégnation œstrogénique sans aspect lutéal.

— Insufflation : passage excellent.

— Hystéro-salpingographie : hydrosalpinx droit, perméabilité tubaire discutable.

— Dosages hormonaux au vingt-deuxième jour :
prégnandiol : 0,5 mg ;
folliculine : 25 mcg.

Devant ces résultats, une induction de l'ovulation est faite par le chlomiphène. On obtient rapidement une ovulation spontanée. Un nouveau bilan montre alors :

— Courbe thermique : décalage sur trois cycles étudiés.

— Biopsie de l'endomètre au vingt-cinquième jour : endomètre folliculo-lutéinique normal.

— Dosages hormonaux au vingt-cinquième jour :
prégnandiol : 6 mg ;
folliculine : 45 mcg.

— Une cœlioscopie est cependant faite devant la persistance de la stérilité. Elle montre de nombreuses adhérences ; l'ovaire gauche est fonctionnel ; il existe un kyste entre la trompe restante et l'ovaire.

• *L'intervention étant décidée,* elle sera faite quatre mois après pendant lesquels on observe une ovulation régulière. On administre à la patiente la chlormadinone à la dose de 2 mg par jour du cinquième au dix-huitième jour du cycle.

• *Le deuxième bilan montre alors :*

— Dosages hormonaux le dix-septième jour :
prégnandiol : 1 mg ;
œstriol : 105 mcg ;
œstrone plus œstradiol : 115 mcg.

— Compte rendu opératoire au dix-huitième jour :
libération de la trompe gauche ;
moignon de la trompe droite sans ovaire ;
ovaire gauche : pas de corps jaune ; kyste séreux de la taille d'un œuf de pigeon.

— Dosages du F.S.H. urinaire :
positif à 5 U.S. ; négatif à 40 U.S.

Des dosages de F.S.H. et de L.H. sériques ont été réalisés pour cette observation.

N.B. — Cette patiente est actuellement la seule à avoir présenté une grossesse après une cure de stérilité dans notre série de 10 observations.

OBS. N° 9 : Mme Lh..., âgée de 27 ans, présentant une stérilité primaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Antécédents : cycle de 27 jours.

— Courbe thermique : il semble y avoir un décalage.

— Biopsie de l'endomètre au vingt-quatrième jour : endomètre en phase lutéale avec une déficience assez marquée.

— Hystéro-salpingographie ; hydrosalpinx bilatéral.

— Dosages hormonaux en phase lutéale :
prégnandiol : 4 mg.
folliculine : 10 mcg.

— Cœlioscopie : nombreuses adhérences ; l'ovaire droit est recouvert par un voile adhérentiel et l'on n'y voit pas de cicatrice récente de corps jaune ; l'ovaire gauche paraît fonctionnel.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patiente la chlormadinone à la dose de 2 mg par jour du cinquième au quatorzième jour du cycle.

• *Le deuxième bilan montre alors :*

— Compte rendu opératoire au quatorzième jour :
nombreuses adhérences ;
ovaire droit normal sans cicatrice de corps jaune ;
ovaire gauche : micro-kystes séreux, un kyste séreux plus volumineux.

— Dosages hormonaux :

	Prégnandiol	Folliculine
le 7e jour	1,5 mg	10 mcg
le 10e jour	0,5 mg	20 mcg
le 13e jour	2 mg	15 mcg
le 17e jour	2 mg	30 mcg
le 24e jour	1,5 mg	20 mcg

Des dosages de F.S.H. et de L.H. sériques ont été réalisés pour cette observation.

OBS. N° 10 : Mme Bi..., âgée de 30 ans, présentant une stérilité secondaire

• *Le bilan de la stérilité montre :*

— Dosages hormonaux en phase lutéale :
prégnandiol : 1,50 mg ;
folliculine : 12 mcg.

— Cœlioscopie : ovaires recouverts par des adhérences.

• *L'intervention étant décidée,* on administre à la patiente la chlormadinone à la dose de 2 mg du cinquième au dix-neuvième jour du cycle.

• *Le deuxième bilan montre alors :*

— Dosages hormonaux le dix-neuvième jour :
prégnandiol : 0,5 mg ;
phénolstéroïdes : 25 mcg.

— Compte rendu opératoire :
salpingostomie bilatérale après salpingolysis ;
aucun signe d'ovulation ;
kyste folliculinique de la taille d'une prune sur l'ovaire droit, dont l'étude histologique montrera que la thèque interne est lutéinisée.

Des dosages de F.S.H. et de L.H. sériques ont été réalisés pour cette observation.

RESULTATS ET DISCUSSION

Après avoir étudié les résultats de cette expérimentation, nous verrons que leur confrontation permet de mieux comprendre le mode d'action de la chlormadinone.

RÉSULTATS

I. — Les dosages hormonaux

Nous les avons réunis dans un tableau. Ils montrent une homogénéité certaine dans leurs résultats.

1° *Le prégnandiol* n'est retrouvé que sous forme de traces ou à un taux non significatif, sauf dans une observation, montrant ainsi l'absence habituelle de corps jaune fonctionnelle. Notons cependant que les dosages faits au dix-septième et au dix-neuvième jour du cycle n'excluent pas une éventuelle ovulation ultérieure.

2° *Les œstrogènes* ne subissent pas de chute et ont même tendance à augmenter légèrement dans 3 cas sur 10 et dans des proportions considérables dans 2 cas.

II. — Les comptes rendus opératoires

Ils confirment l'absence de corps jaune dans 9 sur 10 des cas. Par ailleurs, ils montrent que 9 fois sur 10, les ovaires sont porteurs de follicules kystiques.

III. — Les examens anatomo-pathologiques des biopsies d'ovaires

Faits dans 5 cas, ils montrent :
— le développement normal des follicules où tous les stades sont retrouvés, y compris un follicule de De Graaf ;
— l'absence de corps jaune récent.

IV. — Les examens anatomo-pathologiques des biopsies d'endomètre

Faits dans 6 cas, ils nous montrent une dissociation entre l'aspect hypotrophique et non fonctionnel des glandes et le développement important du chorion avec une fois une transformation décuidiforme.

TABLEAU DES DOSAGES HORMONAUX

OBS.	Dosages de base en phase lutéale		Dosages après administration de chlormadinone			
	Prégnandiol (mg/24 h)	*Œstrogènes* (mcg/24 h)	*Dose* (mg/24 h)	*Jour du cycle*	*Prégnandiol*	*Œstrogènes*
1	2,5	45	4	22	traces	40
2	1,3	50	4	21	traces	10
3	6	40	4	25	4	50
4	—	—	4	25	traces	15
5	2,5	40	2	25	traces	150
6	2,5	35	2	22	traces	35
7	5,8	32	2	25	1	30
8	6	45	2	17	1	220
9	4	10	2	17	2	30
10	1,5	12	2	19	0,5	25
Moyennes	3,4	34			0,85	60
Normes	2 - 5	30 - 55				

Nous avons groupé sous le terme œstrogènes la somme des résultats des dosages de l'œstriol, œstrone et œstradiol.

DISCUSSION

Nos observations montrent que la chlormadinone, administrée à la dose journalière de 2 à 4 mg à partir du cinquième jour du cycle, assure dès le premier cycle du traitement une inhibition de l'ovulation.

Ces résultats ne font que confirmer les observations faites précédemment par de nombreux auteurs. Ils sont tout à fait en accord avec ceux précédemment publiés par J. Guéguen [9] qui avait en particulier insisté sur la persistance d'une activité œstrogénique sensiblement normale.

On voit donc que le mode d'action de la chlormadinone administrée à cette dose est tout à fait différent de celui des œstrogènes de synthèse et de certains progestatifs, comme la noréthindrone, qui inhibent en plus l'activité œstrogénique.

Ces faits avaient été interprétés par J. Guéguen [10] comme étant la conséquence d'une inhibition de la L.H. Mais cet auteur pensait que cette action se situait au niveau de l'ovaire : en effet, il avait observé qu'une injection de H.C.G. au quatorzième jour du cycle était capable de déclencher l'ovulation chez des femmes ne recevant que 2 et 4 mg par jour de chlormadinone, alors qu'avec une dose quotidienne de 10 mg, cette ovulation ne peut être obtenue et pensait que ces faits différents pouvaient s'expliquer par une concentration différente de la chlormadinone au niveau de l'ovaire.

En fait, de nombreux arguments laissent à penser que cette interprétation n'est pas exacte. En effet, de nombreux arguments militaient en faveur d'une action hypothalamo-hypophysaire de la chlormadinone.

1° Ducke et Dorner [4] avancent l'hypothèse que le point d'impact de la chlormadinone est hypophysaire : des implants de chlormadinone (mais en association avec de l'œstradiol) dans l'hypothalamus ou dans l'hypophyse de rate montrent dans un premier temps une inhibition de l'ovulation ; on obtient, dans un deuxième temps, une ovulation par une stimulation électrique de l'éminence

médiane réalisée le jour du pro-œstrus, mais seulement dans le cas où l'implant est dans l'hypothalamus ; si l'implant est dans l'hypophyse, la stimulation électrique ne permet pas d'obtenir d'ovulation. Poursuivant leur expérimentation sur la rate par des injections d'œstrogènes et de progestérone, et d'implantations intra-thalamiques et intra-hypophysaires de progestérone, ils en arrivent à l'hypothèse que la chlormadinone pourrait bloquer les récepteurs œstrogéniques de l'hypophyse antérieure, prévenant ainsi la sensibilisation de l'hypophyse aux « gonadotrophines releasing factors » et la sécrétion de gonadotrophines induisant l'ovulation.

2° Par ailleurs, STEVENS et collaborateurs [27] ont étudié, par les méthodes biologiques, l'élimination des gonadotrophines urinaires chez 7 femmes normalement réglées qui reçurent, du premier au vingt-cinquième jour du cycle, 2 mg de chlormadinone.

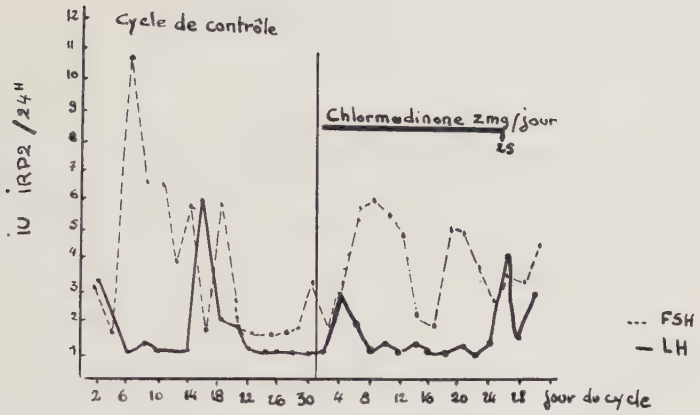
Ils ont observé les résultats suivants :

a) Pour la F.S.H., l'excrétion est irrégulière, mais toujours appréciable et normale 2 fois sur 7.

b) Pour la L.H. :

— le pic d'excrétion est supprimé 6 fois sur 7 ;
— l'excrétion reste base ou indosable dans 4 cas, appréciable dans 2 cas, sensiblement normale dans un cas ;
— un pic d'excrétion apparaît après l'arrêt de l'administration de la chlormadinone.

Ainsi, ces dosages font apparaître que l'administration de chlormadinone seule déprime essentiellement l'excrétion urinaire de L.H. et reste pratiquement sans action sur l'excrétion urinaire de F.S.H. Par contre, si l'on ajoute aux 2 mg de chlormadinone 80 mcg de mestranol, les dosages montrent la dépression des taux d'excrétion à la fois de F.S.H. et de L.H.



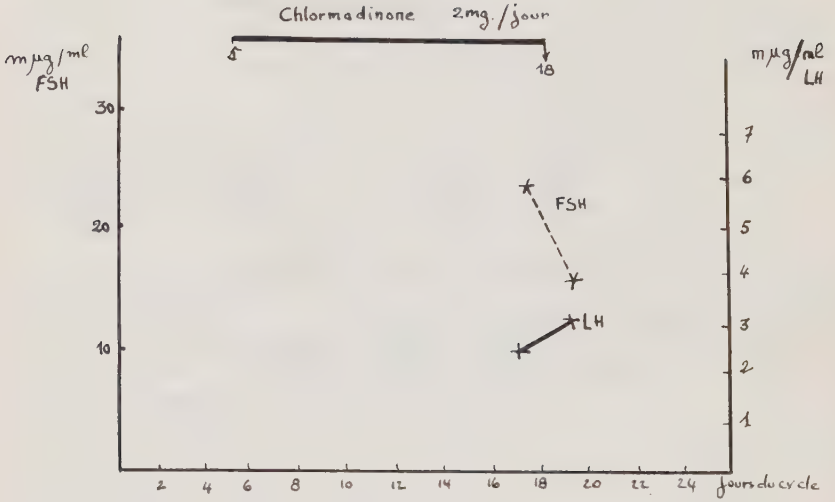
Effet de la Chlormadinone
Sur l'excrétion urinaire de FSH et de LH
donnée à la dose de 2mg/jour
du 1er au 25e jour du cycle STEVENS (27)

3° Ces résultats sont confirmés par ceux des dosages radio-immunologiques des gonadotrophines sériques que nous avons pu effectuer dans 3 cas. Ils nous ont montré :

a) Pour la F.S.H. : l'existence d'un taux semblant voisin de celui d'un cycle normal.

b) Pour la L.H. : une activité inappréciable, pendant tout le traitement, avec en particulier une disparition constante du pic ovulatoire, alors que l'arrêt de l'administration de chlormadinone est suivi trente-six heures plus tard d'une décharge brutale de L.H.

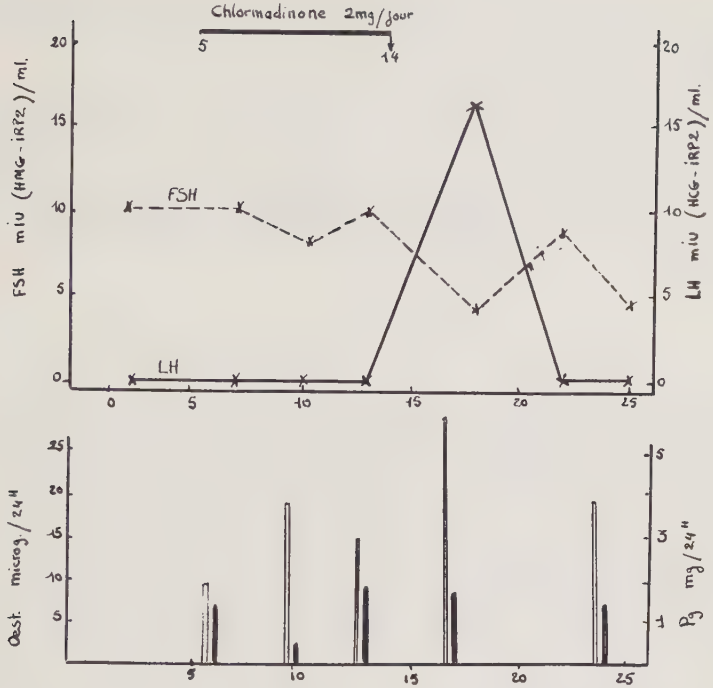
Ainsi les dosages des gonadotrophines sériques nous montrent qu'aux doses utilisées, la chlormadinone a pour principal effet de supprimer le pic ovulatoire de L.H. Elle ne modifie ni la synthèse, ni la libération de F.S.H. et laisse persister une activité de base de L.H. qu'il n'est pas toujours possible de détecter par une méthode aussi sensible que le dosage radio-immunologique : le follicule peut ainsi croître, se développer, sécréter des œstrogènes et subir une certaine lutéinisation. On comprend alors facilement



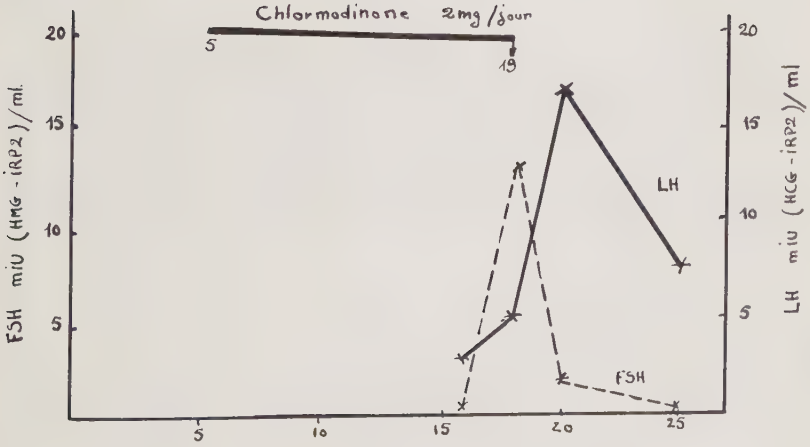
qu'une stimulation par H.C.G. [10], au moment présumé de l'ovulation, ne fait que remplacer la libération normale de L.H. Elle entraîne alors la maturation complète et la rupture d'un follicule qui s'était normalement développé. On conçoit aussi qu'un seul oubli dans la prise du produit puisse entraîner l'ovulation. Celle-ci pourrait d'ailleurs se produire par un mécanisme d'échappement, et l'ovulation est d'autant plus probable que la dose administrée est faible. Ainsi, RUDEL et KINCL [31] trouvent 32 % d'ovulations avec une dose quotidienne de 1 mg *, et HALLER [31] estime que la dose capable de supprimer l'ovulation est chez la femme de 3 à 6 mg. Ainsi s'explique également l'absence d'ovulation lorsque la chlormadinone est donnée à la dose journalière de 10 mg. Tout laisse à penser [23] qu'à cette dose, la chlormadinone inhibe éga-

(*) LAFOURCADE : 60 % avec 0,5 mg [33].

Obs. n° 9



Obs. n° 10



lement la formation ou la libération de F.S.H., que la croissance folliculaire est perturbée et que, dans ces conditions, l'injection de H.C.G. ne peut déclencher l'ovulation.

Enfin, le fait que l'arrêt de l'administration de chlormadinone soit suivi rapidement d'une augmentation du taux de L.H. laisse à penser que la chlormadinone ne bloque pas la synthèse de la L.H., mais agit sur le facteur hypothalamique commandant la libération.

CONCLUSION

Le but de nos recherches a été de préciser les effets et le mode d'action d'un progestatif de synthèse, la chloro 6 déhydro 17 alpha hydroxyprogestérone, ou chlormadinone, sur la fonction ovarienne de la femme en période d'activité génitale.

Nous avons administré, à 10 femmes normalement réglées, la chlormadinone à la dose quotidienne de 2 à 4 mg durant un seul cycle, pendant un temps variable à partir du cinquième jour du cycle.

Nos observations, avec les réserves à faire, en raison de leur petit nombre, nous ont permis de montrer qu'administrée dans ces conditions, la chlormadinone entraîne :

1° Une inhibition habituelle de l'ovulation, comme en témoignent l'absence de corps jaune, un taux de prégnandiol très faible ou absent, alors que persiste une sécrétion œstrogénique voisine de la normale et que l'on constate l'existence d'une maturation folliculaire.

2° Que ce blocage de l'ovulation était dû à la disparition du pic ovulatoire de L.H., comme l'a confirmé les résultats des dosages radio-immunologiques des gonadotrophines hypophysaires.

3° Qu'il était logique de penser que l'action de ce progestatif de synthèse s'exerçait au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
LEPAGE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROBERT MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. Albeaux-Fernet. — Physiologie de l'hypophyse. (*E.M.C.*, « Glandes », 10.017, C.10.)

2. Cassenne. — Brochure publicitaire sur Luteran-Lutestral.

3. Despagne. — Etude expérimentale de la chlormadinone. (*Thèse de Doctorat*, Faculté de Rennes, 1964.)

4. Döcke et Dörner. — Mécanismes de l'effet des progestagènes sur l'ovulation. (*Acta End.*, XLVI, 9, 147.)

5. Dumont. — Utilisation de la chlormadinone en gynécologie. (*Actual. Thérapeut.*, LXI, 3.)

6. Franchimont. — Dosages des gonadotrophines hypophysaires. (Maloine édit., 1966.)

7. Fukuhisma, Stevens, Vorys. — Urinary F.S.H. and L.H. excretion during the normal menstrual cycle. (*J. Clin. Endocrin. Met.*, 1964, 205.)

8. Godstein. — Dosages radio-immunologiques des gonadotrophines. (*Am. J. of Obst. and Gyn.*, 1968, 102, 113.)

9. Guéguen. — Etude comparative de l'élimination de stéroïdes urinaires après administration d'éthynyl-œstradiol, chlormadinone et de noréthindrone. (*Gyn. Obst.*, 1965, 64, 467-481.)

10. Guéguen. — Test d'induction-inhibition de l'ovulation. (*Soc. Nat. Gyn. et Obst. de France*, séance du 8 novembre 1965.)

11. Henry. — Dosages des gonadotrophines urinaires. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1962, 38, 2371.)

12. Lumbroso. — Anovulatoires et ovulatoires. (*Concours Méd.*, mai 1968, 3979-4005.)

13. Mauvais-Jarvis et Bercovici. — Biogénèse des stéroïdes ovariens. (*P.M.*, 1968, 76, 571.)

14. Mauvais-Jarvis. — Gonadotrophines hypophysaires et ovulation. (*P.M.*, 1967, 75, 225-228, 283-286.)

15. Mornex. — Exploration de l'hypophyse. (*E.M.C.*, « Glandes », 1969, 10.017, D.10.)

16. Netter et Salomon. — Progestoïdes de synthèse. (*Rev. Prat.*, 1963, XII, 1457.)

17. Netter et Pélissier. — Effets des œstrogènes sur la fonction ovarienne. (*P.M.*, 1966, 74, 1129-1130.)

18. Netter. — Physiologie de l'ovaire. (*E.M.C.*, « Glandes », 1968, 10.027, A.10.)

19. Rosenberg et Keller. — Studie on the urinary excretion of F.S.H. and L.H. activity during the menstrual cycle. (*J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1965, 1262.)

20. Rozenbaum. — Progestatifs de synthèse. (*Brochure des Laboratoires Byla.*)

21. Rudel et Kincle. — Biologie des stéroïdes contraceptifs. (*Acta Obst. Gyn. Scandinavica*, 1966, suppl. 105.)

22. Soutoul. — Chlormadinone en thérapeutique séquentielle. (*Ouest Médical*, avril 1967, 7, 481-485.)

23. Tremblay (P.). — Réponse de l'endomètre au traitement par certains stéroïdes de synthèse. (*Thèse de Doctorat*, Faculté de Paris, 1968.)

24. Starup. — Mécanisme de l'inhibition de l'ovulation dans la contraception par voie orale. (*Acta Obst. Gyn. Scandinavica*, juin 1966, XLV, suppl. 9.)

25. Starup. — Mécanisme de l'inhibition de l'ovulation dans la contraception par voie orale. (*Acta Obst. Gyn. Scandinavica*, juin 1966, XLV, suppl. 51.)

26. Starup. — Effet des traitements œstro-progestatifs sur le développement des follicules ovariens. (*Acta Obst. Gyn. Scandinavica*, 1967, XLVI, suppl. 9.)

27. Stevens, Goldzieher et Vorys. — Effect of mestranol and chlormadinone on urinary excretion of F.S.H. and L.H. (*Am. J. Obst. Gyn.*, 1968, 102, 95, 105.)

28. Vague. — Physiologie de l'ovaire. (*E.M.C.*, « Glandes », 1961, 10.027, A.10.)

29. Vokaer. — Physiologie de l'ovaire. (*E.M.C.*, « Gyn. », 1967, 30, A.10, 30, A.20.)

30. Vorys et Ullerys. — Effets de l'administration de stéroïdes sur l'excrétion urinaire des gonadotrophines. (*Am. J. Obst. Gyn.*, 1965, 93, 641-658.)

31. Tausk. — The mechanism of action of oral contraceptives. (*Acta. Obst. Gyn. Scandinavica*, XLVIII, suppl. 1.)

32. Schally et Kastin. — Commande hormonale activatrice et inhibitrice de la sécrétion hypophysaire par l'hypothalamus. (*Triangle*, 3e trimestre 1969, IX, 3.)

33. Lafourcade (Claire). — Mécanisme d'action physiologique de la chlormadinone à 0,5 mg. (*Thèse de Doctorat*, Faculté de Bordeaux, 1969.)

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIVe)